

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 3 月 1 日 (01.03.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/023841 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 8/49 (2006.01) A61K 31/5575 (2006.01)
 A61K 8/36 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
 A61K 8/37 (2006.01) A61Q 7/00 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01)

(74) 代理人: 佐島 宗一 (SATORI, Soichi); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社知的財産部内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/316471

(22) 国際出願日:

2006 年 8 月 23 日 (23.08.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2005-243557 2005 年 8 月 25 日 (25.08.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中尾 明子 (NAKAO, Akiko) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
 植松 奈津子 (UEMATSU, Natsuko) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HAIR GROWTH AGENT COMPOSITION

(54) 発明の名称: 発毛剤組成物

(57) Abstract: A minoxidil preparation has an excellent hair growth effect, however, further more excellent preparation has been demanded. In view of this, as a result of studying in various ways in order to further improve the excellent hair growth effect of minoxidil, a hair growth agent in which minoxidil and an FP receptor agonist (PGF2 α , PGF2 α alkyl ester or latanoprost) were blended had an excellent hair growth effect which cannot be predicted from the effects of the respective components alone. From this, the preparation of the invention is effective as a preparation for external use such as a pharmaceutical or a cosmetic.

(57) 要約: ミノキシジル製剤は優れた発毛効果を有するものの、さらに優れたものが求められていた。そこで、ミノキシジルの優れた発毛効果をさらに向上させるために種々検討した結果、ミノキシジルと FP 受容体作動薬 (PGF2 α , PGF2 α アルキルエステルまたはラタノプロスト) を配合した発毛剤は、それぞれの成分単独の効果からは予測できない優れた発毛効果をしていた。このことから、本発明の製剤は、医薬品、化粧品などの外用剤として有効である。

WO 2007/023841 A1

明 細 書

発毛剤組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ミノキシジルを有効成分とする発毛製剤に関する。

背景技術

[0002] ミノキシジルは化学名を6-(1-ピペリジニル)-2,4-ピリミジンジアミン-3-オキサイドと称し、育毛剤としての適応が報告されている(特許文献1参照)他、発毛、育毛、養毛作用について多数の報告がある。

[0003] ミノキシジル製剤は優れた発毛効果を有するものの、さらに優れたものが求められていた。

[0004] 従来、FP受容体作動薬が育毛効果を有することは知られており、プロスタグランジンF2 α が脱毛治療に有効であることは報告されている(特許文献2)。

[0005] また、ラタノプロスト(Latanoprost)塗布によりベニガオザルの毛密度・毛径の増大が認められたことも開示されている(非特許文献1)。

[0006] 特許文献1:米国特許第4,139,619号

特許文献2:特開2001-2535

非特許文献1:Acta Dermatol Venereol 82, 7-12(2002)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、ミノキシジルの優れた発毛効果をさらに向上させることを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、ミノキシジルの優れた発毛効果をさらに向上させるために種々検討した結果、ミノキシジルとFP受容体作動薬を配合した発毛剤は、それぞれの成分単独の効果からは予測できない優れた発毛効果を有することを見出し本発明を完成した。

[0009] すなわち本発明は

1. ミノキシジルおよびFP受容体作動薬を含む発毛剤組成物。

2. FP受容体作動薬がPGF2 α である1記載の発毛剤組成物。
 3. FP受容体作動薬がPGF2 α アルキルエステルである1記載の発毛剤組成物。
 4. FP受容体作動薬がラタノプロストである1記載の発毛剤組成物。
- である。

発明の効果

- [0010] 後述の試験例から明らかな通り、本発明の発毛剤組成物は、配合成分単独の場合と比較して優れた発毛効果が得られた。

発明を実施するための最良の形態

- [0011] 本発明で配合するミノキシジルの配合量は、発毛効果の点から製剤全体(エアゾール剤のときは原液中)の1~5W/V%(以下「W/V%」は、単に「%」で示すことがある)が好ましい。配合量が少ないと発毛効果が不十分であり、配合量が多すぎるとミノキシジルの結晶が析出するなど製剤化が難しくなるからである。
- [0012] 本発明で配合するFP受容体作動薬の配合量は、発毛促進効果の点から製剤全体の0.00005~5%が好ましい。
- [0013] 本発明で配合するFP受容体作動薬はPGF2 α 、PGF2 α アルキルエステルまたはラタノプロストが好ましい。ここでアルキルエステルとは、炭素原子数1~6のアルキルエステルであり、好ましくはメチルエステルである。
- [0014] 本発明の発毛剤組成物の溶媒としては、エタノール、水またはそれらの混合液が好ましい。この場合の配合量はエタノールは40~80%程度の範囲、水は5~30%程度の範囲が好ましい。特にエタノールを配合すると塗布直後のエタノール揮発による良好な使用感が得られることから好ましい。
- [0015] 本発明の発毛剤組成物は、主薬成分のミノキシジルの安定性、使用感、使用時の肌への刺激感、薬物の浸透性などの点からpH5.5~9.5が好ましく、5.5~6.5の範囲がさらに好ましい。このpHの調整には、通常用いられる酸および塩基を用いることができるが、好ましいものとして、クエン酸、塩酸、乳酸、リン酸およびそれらの塩などをあげることができる。
- [0016] 本発明の発毛剤組成物では、必須成分の他、他の必要な活性成分や補助成分を加えることができる。本発明の発毛剤組成物に添加、配合することが好ましい薬効成

分としては、メントール、ビタミンEアセテート、パントテニルエチルエーテル、ヒノキチオール、グリチルレチン酸、塩酸ジフェンヒドラミンなどがあげられる。

[0017] これら選択成分の添加量は、特に制約はなく、使用感やミノキシジル、FP受容体作動薬の安定性あるいは溶剤系組成等を考慮しながら実験的に定めることができる。

[0018] 本発明の発毛剤組成物においては、上記した成分の他、一般の外用剤に使用される種々の活性成分や補助成分、例えば、賦形剤、血管拡張剤（塩化カルプロニウム、ニコチン酸ベンジル、センブリ抽出液、オタネニンジンエキス、トウガラシチンキなど）、抗ヒスタミン剤（塩酸イソチペンジルなど）、抗炎症剤（グアイアズレンなど）、角質溶解剤（尿素、サリチル酸など）、殺菌剤（グルコン酸クロルヘキシジン、イソプロピルメチルフェノール、第4級アンモニウム塩、ピロクトンオラミンなど）、保湿剤（ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸など）、各種動植物（イチイ、ボタンビ、カンゾウ、オトギリソウ、附子、ビワ、カワラヨモギ、コンフリー、アシタバ、サフラン、サンシシ、ローズマリー、セージ、モッコウ、セイモッコウ、ホップ、プラセンタなど）の抽出物、ビタミン類（酢酸レチノール、塩酸ピリドキシン、アスコルビン酸、硝酸チアミン、シアノコバラミン、ビオチンなど）、抗酸化剤（ジブチルヒドロキシトルエン、ピロ亜硫酸ナトリウム、トコフェロール、エデト酸ナトリウム、アスコルビン酸、イソプロピルガレートなど）、溶解補助剤（アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、各種植物油、各種動物油、アルキルグリセリルエーテル、炭化水素類など）、代謝賦活剤、ゲル化剤（水溶性高分子など）、多価アルコール類（グリセリン、1, 3-ブチレングリコールなど）、粘着剤、香料、清涼化剤（ハッカ油、カンフルなど）、染料などの通常使用される成分を本発明の効果を損なわない範囲で配合することができる。

[0019] 本発明の発毛剤組成物は、必須成分および必要があれば他の配合成分を配合して、通常の方法でローション剤、エアゾール剤、トニック剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤などの適当な外用製剤にして使用することができる。

実施例

[0020] 以下、試験例により、本発明をさらに具体的に説明する。

試験例1

C3Hマウス（雄、7週齢）の背部体毛を剃毛した。ミノキシジル1%、ミノキシジル1%およ

びPGF2 α 0.05%、PGF2 α 0.05%をそれぞれ基剤(1,3-ブチレングリコール/エタノール)に溶解させた各被験液を、各群10匹の動物について1日1回100 μ Lずつ25日間連続塗布投与した。基剤塗布群を比較例として、被験液の投与開始日から経日的に表1に示したスコアで発毛状態を採点し、各観察日のスコアを指標に統計学的解析を行った。

[0021] [表1]

スコア	発毛状態
1	皮膚がピンク色
2	剃毛部の30%未満の皮膚が灰色に変色
3	剃毛部の60%未満の皮膚が灰色に変色 または剃毛部の30%未満に毛の伸長が認められる
4	剃毛部の60%以上の皮膚が灰色に変色 または剃毛部の60%未満に毛の伸長が認められる
5	剃毛部の60%以上に毛の伸長が認められる

[0022] 投与開始19日および22日のスコアを表2に示した。

[0023] 表中、「*」は $p < 0.05$ 、「***」は $p < 0.001$ で基剤投与群に対して有意差あり(Steel検定)、「#」は $p < 0.05$ でミノキシジル1%投与群に対して有意差あり(t検定)を示す。

[0024] [表2]

群 (n=10)	スコア (平均 \pm 標準誤差)			
	塗布19日		塗布22日	
基剤	3.0 \pm 0.0		3.5 \pm 0.2	
ミノキシジル 1%	3.9 \pm 0.3	*	4.1 \pm 0.3	
ミノキシジル 1% + PGF2 α 0.05%	4.7 \pm 0.2	*** #	5.0 \pm 0.0	*** #
PGF2 α 0.05%	3.0 \pm 0.0		3.1 \pm 0.1	

[0025] 本試験例の結果から、PGF2 α 単独の投与では毛の成長に影響を及ぼさないが、ミノキシジルとPGF2 α を配合した被験液は毛の成長を促進する発毛・育毛効果を有し、その効果はミノキシジルのみを含む被験液よりも有意に優れていることがわかった。

[0026] 試験例2

試験例1の方法と同様の方法で、PGF2 α メチルエステル、ラタノプロストについても試験を行った。結果を表3に示した。表中、「**」は $p < 0.01$ で基剤投与群に対して有意差あり(Steel検定)を示す。

[0027] [表3]

群 (n=8)	スコア (平均±標準誤差)	
	塗布22日	
基剤	3.4 ± 0.3	
ミノキシジル 1%	4.4 ± 0.3	
ミノキシジル 1% + PGF2 α Me 0.05%	5.0 ± 0.0	**
ミノキシジル 1% + ラタノプロスト 0.05%	4.8 ± 0.2	**

産業上の利用可能性

[0028] 本発明は、ミノキシジルの発毛効果をさらに向上させることができたので、医薬品、医薬部外品、化粧品などとして利用可能である。

請求の範囲

- [1] ミノキシジルおよびFP受容体作動薬を含む発毛剤組成物。
- [2] FP受容体作動薬がPGF2 α である請求項1記載の発毛剤組成物。
- [3] FP受容体作動薬がPGF2 α アルキルエステルである請求項1記載の発毛剤組成物。
- [4] FP受容体作動薬がラタノプロストである請求項1記載の発毛剤組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/316471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/49(2006.01)i, A61K8/36(2006.01)i, A61K8/37(2006.01)i, A61K31/506
(2006.01)i, A61K31/5575(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61Q7/00
(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K8/49, A61K8/36, A61K8/37, A61K31/506, A61K31/5575, A61K45/00,
A61Q7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS/CAPLUS/EMBASE/MEDLINE (STN), JMEDPLUS/JST7580/JSTPLUS (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2001/074315 A2 (THE PROCTER & GAMBLE CO.), 11 October, 2001 (11.10.01), Claims 1, 7; page 50, lines 15 to 16; page 65, Ex. 5-3, Ex. 5-4</p> <p>& JP 2003-528899 A & US 2005/222232 A1 & US 2002/172693 A1 & ES 2252215 T3 & EP 1267807 A2 & DE 60115000 T2 & CN 1522135 A & CA 2401731 A1 & AU 5303901 A & AT 309775 T</p>	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 September, 2006 (28.09.06)

Date of mailing of the international search report
10 October, 2006 (10.10.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/316471

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 1998/033497 A1 (JOHNSTONE, Murray, A.), 06 August, 1998 (06.08.98), Claims 1, 3 to 4; page 6, line 30 to page 7, line 2; page 17, line 16 to page 18, line 1 & JP 2001-511155 A & US 6262105 B1 & EP 1021179 A1 & DE 69823852 T2 & CA 2279967 A1 & AU 6270998 A & AT 266397 T	1, 4 2, 3
Y	WO 2003/092617 A2 (COMBINATORX INC.), 13 November, 2003 (13.11.03), Claims 1 to 2 & US 2006/100181 A1 & AU 2003228819 A1	2, 3
X	WO 2003/009820 A2 (ALCON INC.), 06 February, 2003 (06.02.03), Claim 1; page 29, line 21 to page 30, line 4 & JP 2004-538288 A & US 2003/199590 A1 & MX 04000712 A & EP 1408913 A2 & CA 2449462 A1	1
A	JP 2003-155218 A (Lion Corp.), 27 May, 2003 (27.05.03), Claim 1; Par. Nos. [0018], [0029], [0074], [0086] to [0087] (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K8/49(2006.01)i, A61K8/36(2006.01)i, A61K8/37(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/5575(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61Q7/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K8/49, A61K8/36, A61K8/37, A61K31/506, A61K31/5575, A61K45/00, A61Q7/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS/Caplus/EMBASE/MEDLINE (STN)
JMEDPlus/JST7580/JSTPlus (JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2001/074315 A2 (THE PROCTER & GAMBLE CO.), 2001.10.11, claim 1, 7, 第50頁第15-16行, 第65頁 Ex. 5-3, Ex. 5-4 & JP 2003-528899 A & US 2005/222232 A1 & US 2002/172693 A1 & ES 2252215 T3 & EP 1267807 A2 & DE 60115000 T2 & CN 1522135 A & CA 2401731 A1 & AU 5303901 A & AT 309775 T	1
X Y	WO 1998/033497 A1 (JOHNSTONE, Murray, A.), 1998.08.06, claim 1, 3-4, 第6頁第30行-第7頁第2行, 第17頁第16行-第18 頁第1行	1, 4 2, 3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.09.2006

国際調査報告の発送日

10.10.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

天野 貴子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3844

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	& JP 2001-511155 A & US 6262105 B1 & EP 1021179 A1 & DE 69823852 T2 & CA 2279967 A1 & AU 6270998 A & AT 266397 T WO 2003/092617 A2 (COMBINATORX INC), 2003. 11.13, claim 1-2, & US 2006/100181 A1 & AU 2003228819 A1	2, 3
X	WO 2003/009820 A2 (ALCON INC), 2003.02.06, claim 1, 第29頁第21行-第30頁第4行 & JP 2004-538288 A & US 2003/199590 A1 & MX 04000712 A & EP 1408913 A2 & CA 2449462 A1	1
A	JP 2003-155218 A (ライオン株式会社), 2003.05.27, 【請求項1】, 段落【0018】, 【0029】, 【0074】, 【0086】 - 【0087】 (ファミリーなし)	1 - 4